FARMACOPEIA BRASILEIRA

6ª EDIÇÃO

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Farmacopeia Brasileira,

6ª edição

Volume II – Monografias

Hemocomponentes e Hemoderivados

Brasília
2019

HEMOCOMPONENTES E HEMODERIVADOS

COLA DE FIBRINA	HD001-00
COMPLEXO PROTROMBÍNICO HUMANO TOTAL LIOFILIZADO	HD002-00
FATOR IX DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADO	HD003-00
FATOR VII DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADO	HD004-00
FATOR VIII DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA HUMANA LIOFILIZADO	HD005-00
FIBRINOGÊNIO HUMANO LIOFILIZADO	HD006-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI-D	HD007-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI-HEPATITE A	HD008-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI-HEPATITE B	HD009-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTI-HEPATITE B PARA USO INTRAVENOSO	HD010-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTIRRÁBICA	HD011-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTIRRUBÉOLA	HD012-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTISSARAMPO	HD013-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTITÉTANO	HD014-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTIVARICELA	HD015-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA ANTIVARICELA PARA USO INTRAVENOSO	HD016-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL	HD017-00
IMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL PARA ADMINISTRAÇÃO POR VIA INTRAVENOSA	HD018-00
MISTURAS DE PLASMA HUMANO EXCEDENTE TRATADO POR INATIVAÇÃO VIRAL	HD019-00
MISTURAS DE PLASMA HUMANO TRATADO POR INATIVAÇÃO VIRAL	HD020-00
PLASMA HUMANO PARA FRACIONAMENTO	HD021-00
SOLUÇÃO DE ALBUMINA HUMANA	HD022-00

PLASMA HUMANO PARA FRACIONAMENTO

Plasma humanum ad separationem

Plasma humano para fracionamento é a parte líquida remanescente do sangue total, após separação das frações celulares sanguíneas, utilizando sistema fechado de coleta de sangue apropriado, que cumpra os requisitos exigidos para os recipientes plásticos utilizados na coleta do sangue humano, contendo uma solução anticoagulante conservadora e preservadora ou separada por filtração contínua ou por centrifugação do sangue anticoagulado no procedimento de aférese, para obtenção de produtos derivados do plasma humano.

DOADORES

Somente o plasma de um doador saudável e cuidadosamente selecionado que, após exames médicos, testes sanguíneos laboratoriais e estudo de sua história médica, esteja isento de agentes infecciosos transmissíveis pelo plasma pode ser aceito para coleta de seu plasma para fracionamento. Reportar-se à legislação vigente para produtos hemoterápicos.

Imunização dos doadores. Plasma proveniente de imunização deliberada de doadores para a obtenção de gamaglobulinas hiperimunes pode ser utilizado para fracionamento, quando quantidades suficientes desse material não puderem ser obtidas de doadores naturalmente imunizados. Recomenda-se que a imunização dos doadores seja realizada em conformidade com os procedimentos adotados pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

Registro. Dados e informações sobre os doadores e doações realizadas devem ser mantidos, de forma que possibilite a confidencialidade da identidade do doador, a origem de cada doação no *pool* de plasma e a rastreabilidade correspondente aos testes laboratoriais.

Testes laboratoriais. Testes laboratoriais devidamente validados são realizados a cada doação, para detectar marcadores virais e outros agentes infecciosos, como os descritos a seguir.

A. Anticorpos contra o vírus tipo 1 e tipo 2 da imunodeficiência humana (anti-HIV-1 e anti-HIV-2).

B. Antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg).

C. Anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-HCV).

Os métodos analíticos utilizados devem apresentar sensibilidade e especificidade adequadas. Se um resultado positivo repetido for confirmado em qualquer um dos testes a doação deve ser rejeitada.

UNIDADES INDIVIDUAIS DE PLASMA

O plasma deve ser preparado por um método que remova completamente, tanto quanto possível, as demais frações celulares, por centrifugação do sangue total. Deve ser obtido a partir do sangue total ou por aférese. O plasma deve ser separado de suas células por um método desenvolvido para prevenir a introdução de micro-organismos. Nenhum agente antibacteriano ou antifúngico pode ser adicionado ao plasma. Os sistemas de envase para coleta e processamento do sangue humano devem satisfazer às exigências para os sistemas fechados de coleta de sangue humano, devendo prevenir qualquer possibilidade de contaminação.

Se duas ou mais unidades forem misturadas antes do congelamento, a operação deve ser feita utilizando-se conectores estéreis ou sob condições assépticas, com recipientes que não tenham sido previamente utilizados.

Quando obtido por plasmaférese ou sangue total (após a separação dos elementos celulares), o plasma pode ser destinado à recuperação de proteínas lábeis, quando congelado dentro das 24 horas desde a coleta, com resfriamento rápido, sob condições validadas, para assegurar que a temperatura de -25 °C ou inferior seja atingida no interior de cada unidade de plasma dentro de 12 horas do início da inserção no congelador.

Quando obtido por plasmaférese, o plasma destinado somente para a recuperação de proteínas não-lábeis deve ser congelado por resfriamento rápido em câmara fria a -20 °C ou inferior, tão logo quanto possível, não ultrapassando 24 horas após a coleta.

Quando obtido por sangue total, separado dos elementos celulares, o plasma destinado somente para a recuperação de proteínas não-lábeis deve ser congelado por resfriamento rápido, em câmara fria a -20 °C ou inferior, tão logo quanto possível, não ultrapassando 72 horas após a coleta. Não é necessário determinar o teor de proteínas totais e fator VIII, descritos em *Doseamento*, em cada unidade de plasma. Essas determinações são parâmetros das boas práticas de fabricação, sendo o teste *fator VIII* relevante para uso nas preparações de concentrados de proteínas lábeis.

O conteúdo proteico total em cada unidade de plasma depende do conteúdo de proteínas no soro do doador e do grau de diluição inerente ao procedimento de doação.

Quando o plasma é obtido de um doador selecionado e utilizando uma proporção adequada da solução anticoagulante conservadora e preservadora, o conteúdo proteico total obtido se encontra no limite mínimo de 50 g/L. Se o volume de sangue ou plasma coletado junto com a solução anticoagulante conservadora e preservadora for menor do que o estabelecido, o plasma resultante não é necessariamente inadequado para o fracionamento. O objetivo pretendido com as boas práticas de fabricação deve ser atingir o limite prescrito para todas as doações normais.

A preservação do fator VIII da coagulação humana depende do procedimento da coleta e, subsequentemente, do manuseio da unidade de plasma. Com boas práticas, 0,7 UI/mL pode ser usualmente alcançada nas unidades de plasma, no entanto unidades de plasma com atividades de fator VIII inferior ainda podem ser adequadas para a produção de concentrados de fatores de coagulação. O objetivo pretendido com as boas práticas de fabricação é preservar, no máximo possível, as proteínas lábeis.

MISTURAS DE PLASMA (POOL DE PLASMA)

Durante a fabricação de derivados plasmáticos, a primeira mistura do *pool* de plasma (por exemplo, depois da remoção do crioprecipitado) deve ser testada para o antígeno de superfície do vírus B da hepatite (HBsAg) e para anticorpos contra HIV utilizando métodos de sensibilidade e especificidade adequados. Os resultados devem ser negativos em todos os ensaios.

Também deve ser realizado um ensaio para RNA do vírus da hepatite C, utilizando uma técnica de amplificação de ácidos nucleicos validada. No ensaio incluem-se um controle positivo com 100 UI/mL de RNA do vírus da hepatite C e, para testar inibidores, um controle interno preparado pela adição do marcador adequado a uma amostra de pool de plasma. O ensaio não é válido se o controle positivo não for reativo ou se o resultado obtido indicar a presença de inibidores.

A mistura de plasma satisfaz o ensaio, se não for reativa para o RNA do vírus da hepatite C. O teste deve ser realizado comparando com um padrão internacional reconhecido pela OMS.

CARACTERÍSTICAS

Aspecto. Antes do congelamento, o plasma para fracionamento, um líquido claro ou levemente turvo, sem sinais de hemólise visíveis, pode variar em cor, de um tom levemente amarelo a esverdeado.

DOSEAMENTO

Fator VIII:C

Proceder conforme descrito em *Determinação* do *fator VIII da coagulação sanguínea humana liofilizado* **(5.5.1.7)**. Realizar o teste utilizando um *pool* de plasma com, no mínimo, 10 unidades da amostra de plasma. Se necessário, descongelar as amostras a serem examinadas a uma temperatura que não exceda a 37 °C. Utilizar um plasma de referência calibrado contra um *Padrão Internacional de fator VIII*. A atividade não é menor que 0,7 UI/mL.

Proteínas totais

Proceder conforme descrito em *Determinação de nitrogênio pelo método de Kjeldahl* **(5.3.3.2)**. Realizar o teste utilizando uma mistura com, no mínimo, 10 unidades de plasma. Diluir a mistura de plasma com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% (p/v), de forma a obter uma solução contendo cerca de 15 mg de proteína em 2 mL. A um tubo de centrífuga de fundo arredondado, adicionar 2 mL dessa solução, 2 mL de solução de molibdato de sódio a 7,5% (p/v) e 2 mL de mistura de ácido sulfúrico livre de nitrogênio e água (1:30). Agitar, centrifugar durante cinco minutos, decantar o líquido sobrenadante e inverter o tubo, possibilitando que o seu conteúdo escorra sobre papel de filtro. Determinar o teor de nitrogênio no resíduo após mineralização e calcular o teor de proteínas, multiplicando a quantidade de nitrogênio por 6,25. O teor total de proteínas é, no mínimo, 50 g/L.

ARMAZENAMENTO E TRANSPORTE

O plasma congelado deve ser armazenado e transportado em condições desenvolvidas para manter a temperatura a -20 °C ou inferior; por razões acidentais, a temperatura de armazenamento pode subir acima de -20 °C em uma ou mais ocasiões durante o armazenamento e transporte, todavia, o plasma é aceitável para fracionamento se todas as condições abaixo forem preenchidas:

- o período de tempo total durante o qual a temperatura exceder a -20 °C deve ser, no máximo, 72 horas;
- a temperatura não deve exceder -15 °C em mais de uma ocasião;
- em nenhuma ocasião a temperatura pode exceder -5 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente. O rótulo deve possibilitar que cada unidade individual seja rastreável ao seu doador específico.